

原著（システマティックレビュー）

第 III 相臨床プログラムの組み入れ基準に合致しない HIV 陽性者における
ドルテグラビルとラミブジン（2 剤療法）のリアルワールドエビデンス：
系統的文献レビュー黒崎 英志¹⁾, Andrés Doblado-Maldonado²⁾, Gustavo Verdier³⁾, Bryn Jones⁴⁾, Emilio Letang⁵⁾, 渡邊 智幸¹⁾¹⁾ ヴィーブヘルスケア株式会社, ²⁾ ViiV Healthcare, Belgium, ³⁾ ViiV Healthcare, Canada,⁴⁾ ViiV Healthcare, UK, ⁵⁾ ViiV Healthcare, Spain

緒言：ドルテグラビル（DTG）＋ラミブジン（3TC）2 剤療法は、HIV-1 陽性者を対象とした第 III 相ランダム化比較試験（RCT）において持続的な有効性を示したが、組み入れ基準により対象患者の患者背景は限られていた。今回、RCT の結果を補完するためにリアルワールドエビデンス（RWE）を解析した。

方法：PRISMA ガイドラインに従った系統的文献レビューを実施した（対象期間：2013 年 1 月 1 日～2023 年 11 月 3 日）。RCT の組み入れ基準に合致しない患者背景を有する DTG＋3TC 使用患者 50 例以上を含む報告を解析対象とした。

結果：DTG＋3TC の使用を報告した RWE は 230 件で、そのうち解析対象は 21 件であった。ウイルス学的失敗（VF）歴がない場合と比較して、VF 歴がある場合はその後の VF リスク上昇と有意な関連が認められた（3 試験）。Archived M184V/I の有無と VF または Blip 発現との間に有意な関連は認められなかった（2 試験）。B 型または C 型肝炎ウイルス共感染患者で有効性の転帰を示した報告はなかった。ベースラインのウイルス量が 50 万コピー/mL 以上の未治療患者に対して、高いウイルス学的抑制率が示された（1 試験）。

結論：本結果は、DTG＋3TC の第 III 相 RCT の臨床的有用性を補完し、さまざまな患者背景の考慮が必要となる臨床診療にさらなる情報を提供するものである。

キーワード：ランダム化比較試験, リアルワールドエビデンス, ウイルス学的失敗

日本エイズ学会誌 28: 1-13, 2026

緒 言

抗レトロウイルス療法（ART）の進歩により、HIV はよりコントロールしやすくなり、慢性的な感染症と考えられるようになった¹⁾。ドルテグラビル（DTG）＋ラミブジン（3TC）は、ART 未治療または ART 治療歴のある HIV-1 陽性者に対して治療ガイドラインが推奨する 2 剤併用レジメンである^{2,3)}。第 III 相のピボタルランダム化比較試験（RCT）である、ART 未治療患者を対象とした試験（GEMINI-1/2）およびウイルス学的に抑制された患者を対象とした切り替え試験（TANGO および SALSA）において、DTG＋3TC は持続的な有効性を示し、3 剤または 4 剤併用レジメンに対して非劣性であることが示された⁴⁻⁶⁾。ピボタル RCT 以外にも、ART 未治療患者を対象として診

断即治療の条件下で行われた第 IIIb 相 STAT 試験において、DTG＋3TC は高いウイルス学的抑制（VS）率と良好な安全性プロファイルを示し、第一選択治療としての有効性がさらに裏付けられた⁷⁾。

RCT プログラムにおいて、組み入れ対象患者をスクリーニングするプロセスは治療の有効性を検証する上できわめて重要であるが、組み入れられた患者が一般的な集団、すなわち実臨床における母集団を正確に反映していない可能性がある。DTG＋3TC の第 III 相ピボタル RCT の主要な組み入れ基準としては、「ウイルス学的失敗（VF）歴のないこと」、「インテグラーゼ阻害剤（INSTI）や核酸系逆転写酵素阻害剤（NRTI）に対して、M184V/I を含む主要な変異が認められないこと」、「B 型肝炎ウイルス（HBV）感染が確認されていないこと」、「C 型肝炎ウイルス（HCV）の治療が不要な状態であること」、「ART 未治療患者ではベースラインのウイルス量（VL）が 50 万コピー/mL 未満であること（注：GEMINI-1/2 で DTG＋3TC の投与を受けた ART 未治療患者 13 例はスクリーニング時の VL が 50

著者連絡先：黒崎英志（〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1 赤坂インターシティ AIR ヴィーブヘルスケア株式会社メディカルアフェアーズ部門）

2024 年 11 月 14 日受付；2025 年 7 月 11 日受理

万コピー/mL未満であったが、投与開始時のVLは50万コピー/mL以上であった)、「ART治療歴のある患者ではベースライン時点でVL50コピー/mL未満の期間が6か月を超えていること」があげられる^{4-6,8)}。これらの組み入れ基準のため、ベースラインの患者背景によりRCTに組み入れることができなかった、より実臨床に近い多様な背景を有するHIV陽性者について、リアルワールドエビデンス(RWE)を解析することで補完でき、DTG+3TCの有効性、安全性および忍容性をよりよく理解するための洞察が得られる可能性がある。

DTG+3TCの有効性については、多くの観察データが報告されている。系統的文献レビュー(SLR)によって特定したRWEのメタ解析の結果、DTG+3TCはART未治療またはART治療歴のある患者において、48週時点で、高い有効性および全般的に良好な安全性プロファイルを示した⁹⁾。On-treatmentのVS率は、ART未治療、ART治療歴のある患者でそれぞれ1.000と0.987(スナップショット解析では0.854と0.864)、VF率は0.000と0.012、治療中止率は0.136と0.119であり⁹⁾、RCTにおいて認められたDTG+3TCの高い有効性を裏付けるものであった。

本SLRでは、ベースラインの患者背景がRCT臨床開発プログラムの組み入れ基準とは合致しないHIV陽性者について、DTG+3TCの有効性の転帰を報告したRWEを要約する。

方 法

1. 検索戦略

SLRは、PRISMA(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)ガイドラインに従って実施した(本SLRの登録は行われていない)。文献検索を2回実施した。最初の検索は2013年1月1日~2022年11月4日の期間で、HIV陽性者へDTG+3TCが使用されたRWEを特定するために実施した。MEDLINE[®]、MEDLINE[®] In-Process (PubMed[®]経由)、Embase[®]、Cochrane Libraryの各データベースのほか、関連のある学会講演要旨集、灰色文献について検索を行った(図1A)。また、最近の報告を解析に含めるため、追加検索を2022年11月1日~2023年11月3日の期間で、同じ検索戦略と情報源を用いて実施した。

2. 適格基準

出版物の適格性を評価するため、最初に2名のレビュー担当者がそれぞれ独立してタイトルと要旨をスクリーニングし、その後に全文のスクリーニングを実施した。適格性評価結果が一致しない場合は、第三者であるレビュー担当者が解決した。最初の除外基準は、症例報告、レビュー、巻頭辞、前臨床試験、報告対象の母集団が10例未満の文

献であった。母集団を二重にカウントしないよう、重複する可能性のあるコホートを特定および比較した。各コホートにおいて、最大の患者数を対象に転帰を報告しているもの、最新データあるいは最多数の転帰を報告しているものを主要報告として一件選択した。学会の講演要旨集は、発表された文献に含まれていないデータを報告している場合に組み入れ、要旨とその発表は1つの出版物として合算しカウントした。

本SLRに組み入れる試験は、RCT臨床開発プログラムの組み入れ基準に合致しないベースライン患者背景1つ以上について、患者50例以上を報告したものに限定した。RCT臨床開発プログラムの組み入れ基準に合致しない患者とは、「VF歴あり(試験により定義は異なるが、一般的には、1回または2回連続して50コピー/mL、200コピー/mL、または1,000コピー/mLを超えたケース)」、「ベースラインにおけるArchived M184V/Iの保有(HIV-1 RNAやDNA遺伝子型解析によるもの)」、「活動性HBV(HBs(hepatitis B surface)抗原陽性¹⁰⁾、HBV DNA陽性またはHBV同時感染ありとして報告されたもの)」、「活動性HCV(HCV RNA陽性¹¹⁾またはHCV同時感染ありとして報告されたもの)」、「ART未治療患者において50万コピー/mL以上のベースラインVL」、「ART治療歴のある患者において50コピー/mL未満の期間が6か月未満」である。

3. データ抽出

データは1人のレビュー担当者が抽出し、発表されている方法¹²⁾に従って2人目のレビュー担当者が独立して検証した。各試験から抽出したデータとは、つまりDTG+3TCを使用した患者数、試験が実施された国や地域、患者背景、VS、VFおよび試験中止を含む有効性の転帰である。

結 果

1. 本SLRに組み入れた試験とベースライン患者背景

76の重複しないコホートからなる177のRWE試験から、DTG+3TCが使用された41,262例を含む合計230件の報告が特定された(図1B)。これら41,262例を地域別にみると、南米(48%, $n=19,622$ [全例ブラジルにおける患者])、欧州(37%, $n=15,378$)、北米(11%, $n=4,562$)、アジア(4%, $n=1,677$)であり、複数の地域にまたがっているケースは1%未満($n=23$)であった(北米と欧州と推測される)。

このうち21件の報告において、RCT臨床開発プログラムの組み入れ基準に合致しないベースライン患者背景が1つ以上存在し、かつ、それぞれの患者数が50例以上含まれており、本SLRに組み入れられた。この21件の報告に

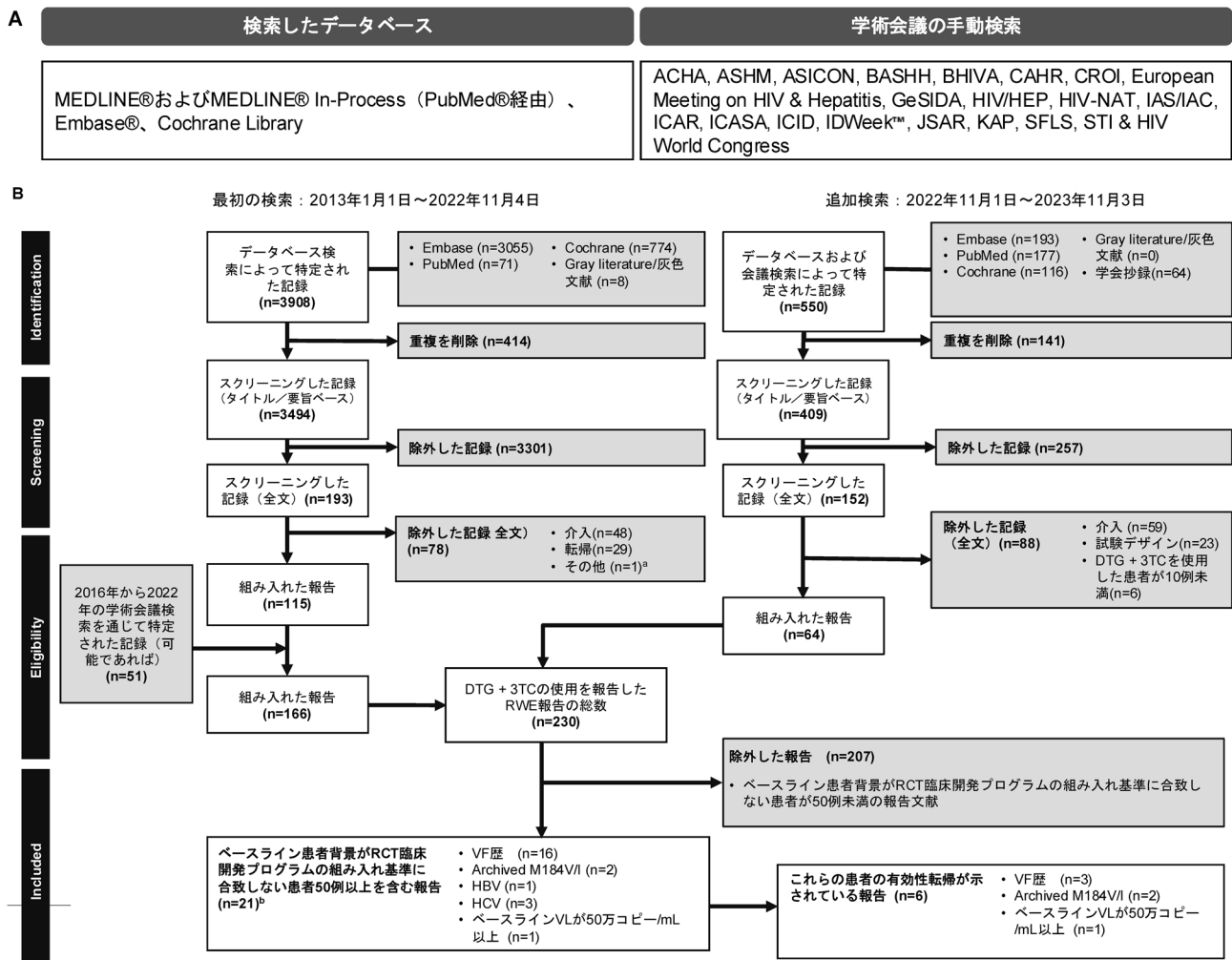


図 1 系統的文献レビューの構成要素 (A) 検索したデータベース / 学会および (B) PRISMA フローチャート

ACHA : Asian Conference on Hepatitis and AIDS, ASHM : Australasian HIV&AIDS, ASICON : National Conference of AIDS Society of India, BASHH : British Association for Sexual Health and HIV, BHIVA : British HIV Association, CAHR : Canadian Conference on HIV/AIDS Research, CROI : Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, DTG : dolutegravir, GeSIDA : Grupo de Estudio del SIDA-SEIMC, HBV : hepatitis B virus, HCV : hepatitis C virus, HIV/HEP : HIV & Hepatitis in the Americas, HIV-NAT : The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration, IAS/IAC : International AIDS Society/International AIDS Conference, ICAR : International Conference on Antiviral Research, ICASA : International Conference on AIDS and Sexually Transmitted Infections in Africa, ICID : International Congress on Infectious Diseases, JSAR : Japanese Society for AIDS Research, KAP : Kenya Association of Physicians, PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, RWE : real-world evidence, SFLS : Société Française de Lutte contre le Sida, VF : virologic failure, VL : viral load, 3TC : lamivudine。^a他には主要カテゴリーに分類されない記録などがある。^b一部の試験は複数のカテゴリーに組み入れられている。

は、10の重複しないコホートの主要試験、および7,535例の重複しない被験者が含まれていた。この10の主要試験の概要を表に示す。すべての試験が後ろ向きデザインであり、ART未治療患者を含む試験は2つだけであった。21件の報告のうち6件(DTG+3TCを使用した患者3,726例を含む)において、本SLRで対象とするベースライン患

者背景を有する患者の転帰を報告していた(試験間でコホートの重複はなかった)。

2. VF歴

21件の報告のうち、16件においてVF歴のある患者が50例以上含まれていた(図2)。これら16件に含まれるVF歴のある患者は、DTG+3TC使用患者全体の26%

表 RCT 臨床開発プログラムの組み入れ基準に合致しないベースライン患者背景 1 つ以上について患者 50 例以上の転帰を報告した
主要試験の実施場所, DTG+3TC を使用した患者数の概要

主要試験	実施国	DTG+3TC を 使用した患者, <i>n</i>	DTG+3TC を使 用した患者のう ちベースライン で ART 治療歴あ りの患者, <i>n</i>	VF 歴, <i>n</i>	Archived M184V/I, <i>n</i>	HBV, <i>n</i>	HCV, <i>n</i>	BL 時点で VL が 50 万コピー/mL 以上 (ART 未治 療), <i>n</i>	BL 時点で VL が 50 コピー/mL 未 満の期間が 6 カ 月未満 (ART 治 療歴あり), <i>n</i>
Hocqueloux <i>et al</i> 2021	フランス	695	695	—	105	—	—	NA	0 ^a
Galizzi <i>et al</i> 2020	イタリア	307	307	134	—	—	—	NA	0 ^a
Gagliardini <i>et al</i> 2023	イタリア	966	966	194	—	15 ^b	—	NA	0 ^a
	フランス,								
Santoro <i>et al</i> 2022	イタリア,	712	712	—	60	109 ^c	69 ^d	NA	0 ^a
	スペイン								
Ciccullo <i>et al</i> 2021	イタリア	785	785	175	33	—	—	NA	0
Buzón <i>et al</i> 2023	スペイン	1,032	1,032	—	—	10 ^b	52 ^e	NA	0 ^a
Martín Rubio <i>et al</i> 2022	スペイン	243	233 ^f	—	—	—	64 ^d	—	—
Inan <i>et al</i> 2023	トルコ	56	0 ^g	NA	0	0 ^c	0 ^d	56	NA
Cheng <i>et al</i> 2023	台湾	512	512	68	0	0 ^b	—	NA	—
Pierone Jr <i>et al</i> 2023	米国	2,227	2,227	53	—	—	—	NA	0 ^a
合計, <i>n</i> (%) ^h	NA	7,535 (100)	7,469 (99)	624 (8)	198 (3)	134 (2)	185 (2)	56 (1)	0

エムダッシュ (—) は, BL 患者背景の情報が提供されていないか, または試験において十分に記述されていないことを示す。NA は BL 患者背景が試験に該当しないことを示している。ART : 抗レトロウイルス療法, BL : ベースライン, DTG : ドルテグラビル, HBsAg : B 型肝炎表面抗原, HBV : B 型肝炎ウイルス, HCV : C 型肝炎ウイルス, NA : 非該当, RCT : ランダム化比較試験, 3TC : ラミブジン, VF : ウイルス学的失敗, VL : ウイルス量。^a 適格とするためには, 患者はウイルス学的に抑制されていなければならないものとした。^b HBsAg 陽性として報告されたもの。^c HBV 共感染として報告されたもの。^d HCV 共感染として報告されたもの。^e HCV RNA 陽性として報告されたもの。^f 10 人が ART 未治療患者。^g 全員が ART 未治療患者。^h パーセンテージは DTG+3TC を使用した患者の総数 (*n* = 7,535) を分母として計算。

(2,164/8,471) に相当し^{13~28)}、そのうち3件の報告(437例)において、患者の転帰を報告していた^{23,24,26)}。3件すべてにおいて、VF歴のない患者に比較して、VF歴があることはDTG+3TC使用中のVFリスク上昇と有意に関連していた^{23,24,26)}。これら3件の報告では、DTG+3TCを使用した患者全体(VF歴の有無を問わない)の結果も示され、①48週の時点でVS(VL:50コピー/mL未満)は97%であった²⁶⁾、②ウイルス学的リバウンド(50コピー/mL以上のVLが確定される、または1回のVLが50コピー/mL以上であり、その後にARTを変更しているケース)の発生率が100観測人年(PYFU)あたり1.5であった²³⁾、③VF率(50コピー/mLを超えるVLが確定される、または1回のVLが1,000コピー/mLを超えているケース)が100PYFUあたり0.9であった²⁴⁾、と報告されていた。

3. Archived M184V/I 変異

上記21件の報告のうち2件において、Archived M184V/Iを保有する患者が50例以上含まれていた(図3)。これら2件において、Archived M184V/Iを保有する患者は、DTG+3TCを使用した患者の全体の12%(165/4,107)に相当した^{29,30)}。どちらの報告でも、Archived M184V/Iを保有し、DTG+3TCに切り替えた患者の転帰が報告され、1つ目の試験²⁹⁾ではVF(50コピー/mLを超えるVLが確定される、または1回のVLが200コピー/mLを超えているケース)について、2つ目の試験³⁰⁾ではウイルス学的リバウンド(50コピー/mLを超えるVLが確定される、または1回のVLが200コピー/mL以上のケース)またはBlipについて、Archived M184V/I保有患者と非保有患者との間において、発現確率またはリスクに有意差は認められなかった。また、2つ目の試験³⁰⁾では、Archived M184V保有患者かつ切り替え前のVSが3.5年未満の部分集団は、Archived M184V非保有患者かつ切り替え前のVSが3.5年以上の患者と比較して、ウイルス学的リバウンドの発現リスクが高いことが示されていた。どちらの試験においても、Archived M184V/I保有患者においてVFまたはウイルス学的リバウンド時に新たな変異は報告されなかった。また、2つ目の試験³⁰⁾では、ウイルス学的リバウンドを発現したArchived M184V保有患者5例のうち、2例はDTG+3TCにより再抑制され、その他3例では治療が変更された。さらに、この試験では他のArchived耐性変異として、プロテアーゼ阻害剤($n=30$)やNRTI($n=94$ [M184Vを除く])、NNRTI(非核酸系逆転写酵素阻害剤)($n=124$)、INSTI($n=3$)に対するメジャー変異やNRTIに対するマイナー変異($n=17$)を保有している患者が含まれており、そのうち12例においてウイルス学的リバウンドが発現したが、新たな変異は報告されなかった³⁰⁾。また、母集団全

体(Archived M184V/I保有の有無を問わず)の有効性については、1つ目の試験ではVFの発現率は1.3%(9/695)²⁹⁾、2つ目の試験では切り替え後1年目、2年目、3年目におけるウイルス学的リバウンドの発現確率はそれぞれ3.1%、5.2%、6.9%と報告されていた³⁰⁾。

4. B型肝炎ウイルス

21件の報告のうち1件において、ベースライン時にHBV共感染患者が50例以上含まれ(図4A)、DTG+3TCに切り替えた患者母集団全体の15%(109/712)であった³⁰⁾。しかしながら、この試験では、HBV共感染患者について有効性の転帰は報告されていなかった。

5. C型肝炎ウイルス

21件の報告のうち3件において、ベースライン時にHCV共感染患者が50例以上含まれ(図4B)、DTG+3TCを使用した患者母集団全体の9%(185/1,987)であった^{30~32)}。しかしながら、これらの試験いずれにおいても、HCV共感染患者について有効性の転帰は報告されていなかった。

6. ベースラインのVLが50万コピー/mL以上のART未治療患者

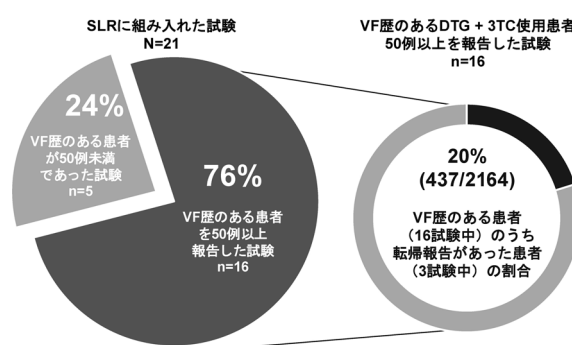
21件の報告のうち1件において、ベースラインのVLが50万コピー/mL以上のART未治療患者が50例以上含まれていた(図5)³³⁾。本試験では、治療開始後24週および48週時点において、82%(46/56)および92%(35/38)の患者がVL50コピー/mL未満を達成し、またベースライン時、24週、および48週時におけるCD4陽性T細胞数(平均(SD))は、それぞれ375.9(209.7)、624.1(307.4)および721.1(339.8)個/mm³であった。

7. ART治療歴があり、50コピー/mL未満のVLが6カ月未満の患者

21件の報告のうち、ウイルス学的抑制期間が6カ月未満でDTG+3TCに切り替えた患者を50例以上含む報告はなかった。

考 察

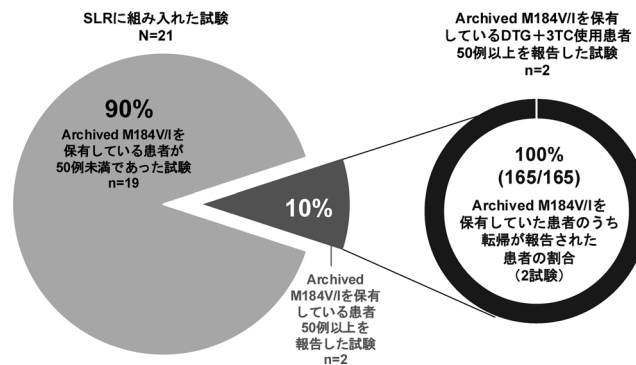
第III相のRCT全体を通じて、DTG+3TCは、持続的なウイルス学的有効性、高い耐性バリア、良好な安全性のプロファイルを実証した^{4~6)}。しかしながら、RCTでは事前に設定された組み入れ基準により、治療の成功に影響する背景をもつ患者が除外されていた。リアルワールドエビデンスは、これらの除外された部分集団における転帰を調べるための有効な手段となりえる。今回、2013~2023年に発表された文献のSLRにより特定された21件のRWEには7,535例の患者が含まれていたが、これは多様な背景を有する患者に対してDTG+3TCが使用されていることを意味している。これら21件の報告のうち6件(DTG+



Study	n/N (%) ^a	切り替え時にVF歴がありかつVSが認められていた患者の割合	Cohort ^c	VF歴があり、DTG+3TCに切り替えた患者における転帰	母集団全体における転帰
Gagliardini et al 2023 ²³	194/966 (20)	100%	ICONA	100 PYFUあたりのウイルス学的リバウンド率 (50コピー/mL以上のVLが確定される、または1回のVLが50コピー/mL以上で、その後ARTを変更した割合) は、VF歴のある患者の方がVF歴のない患者よりも高かった (それぞれ2.4[95% CI, 1.2~4.9]対1.2[95% CI, 0.7~2.0])。 - VF歴のある患者とない患者におけるウイルス学的リバウンドの累積推定確率は、1年の時点でそれぞれ3.3% (95% CI, 0.4%~6.2%) と1.2% (95% CI, 0.2%~2.2%)、2年の時点でそれぞれ5.2% (95% CI, 1.2%~9.1%) と3.3% (95% CI, 1.5%~5.1%) であった (P=0.042)。 - 潜在的な交絡因子の調整後では、VF歴のある患者では、VF歴のない患者に比べて、ウイルス学的リバウンド (aHR, 3.06[95% CI, 1.00~9.44]; P=0.051) およびBlip (aHR, 1.81[95% CI, 0.95~3.42]; P=0.069) のリスクが高い傾向が認められた。 - VLデータの完全な履歴を有する患者に限定した感度分析において、いずれかのART (aHR, 2.64[95% CI, 1.18~5.90]; P=0.018またはNRTI/INSTI (aHR, 2.70[95% CI, 1.22~6.15]; P=0.014) に対するVF歴のある患者は、VF歴のない患者に比べてBlipのリスクが有意に高かった。	- ウイルス学的リバウンドの全体的な発現率は、100 PYFUあたり1.5であった (患者23例が1504 PYFUを超える追跡期間においてウイルス学的リバウンドを発現した)。 - Blipは患者59例において発現し、発現率は100 PYFUあたり4.0 (95% CI, 3.1~5.2) であった。
Ciccullo et al 2021 ²⁴	175/785 (22)	100%	ODOACRE	- CD4陽性T細胞数 (Nadir値) とVL (最大値) を調整後、VF歴 (50コピー/mLを超えるVLが確定される、または1回のVLが1,000コピー/mLを超えているケース) はVFの有意な予測因子であった (aHR, 24.0[95% CI, 1.2~475.7]; P=0.037)。 - 約5年間のsurvival analysisでは、VF歴のある患者はVF歴のない患者よりもVFの発現確率が有意に高かった (log-rank, P=0.031)。	1992.6 PYFUの追跡期間において、18例にVFが認められ、100 PYFUあたりの発現率は0.9であった。 - VFが発現した18例のうち、9例 (50%) が試験を中止し、9例 (50%) がDTG + 3TCを継続した。VFを発現したすべての患者がVSを再度達成した。 - VS維持の推定確率は48週の時点で98%、96週の時点で98%、144週の時点で97%、240週の時点で96%であった。
Cheng et al 2023 ²⁶	68/512 (13)	報告なし ^b	Cheng	2回以上のVF歴 (1回のVLが1,000コピー/mLを超えているケース) は、48週時点におけるVL > 50コピー/mLのリスクの上昇と関連性が認められた (aOR, 5.36[95% CI, 2.43~11.82]; P<0.01) ^d。	第48週においてVLが50コピー/mL未満の患者の割合は、全体で97%、VF歴のない患者で98%であった (Per-protocol解析)。

図 2 VF歴のある患者の臨床転帰 (50例以上) を報告した試験の要約

aHR : adjusted hazard ratio, aOR : adjusted odds ratio, ART : antiretroviral therapy, DTG : dolutegravir, INSTI : integrase strand transfer inhibitor, NRTI : nucleoside reverse transcriptase inhibitor, PYFU : person-years of follow-up, SLR : systematic literature review, 3TC : lamivudine, VF : virologic failure, VL : viral load, VS : virologic suppression。 ^a n は VF歴がある DTG+3TC 使用患者を示す。N は DTG + 3TC を使用したすべての患者を示す。 ^b DTG + 3TC を使用した患者の母集団全体において、94% は切り替え時に VS が得られていた。 ^c コホート名が記録されていない試験は、筆頭著者名で示した。 ^d VF歴のある DTG + 3TC 使用患者 (n=68) と、ビクテグラビル / エムトリシタビン / テノホビルアラフェナミドの使用患者 (n=91) の複合母集団から得られた転帰を反映している可能性がある。



Study	n/N (%) ^a	切り替え時に Archived M184V/Iを保有し、かつVSが 認められていた 患者の割合	Cohort ^b	Archived M184V/I保有し、DTG + 3TCに切り替えた患者に おける転帰	母集団全体における転帰
Hocqueloux et al 2021 ²⁹	105/695 (15)	100%	Dat'AIDS	- 中央値（範囲）1.2（0.7～2.1）年の追跡調査期間において、Archived M184V/Iを保有している患者と保有していない患者では、VF（50コピー/mLを超えるVLが確定される、または1回のVLが200コピー/mLを超えているケース）の発生確率に有意差は認められなかった（log-rank、$P=0.81$）。 - 中央値（範囲）1.2（0.7～2.1）年の追跡調査期間において、Archived M184V/Iを保有している患者では、DTG + 3TCへの切り替え前のM184V/I検出時期（切り替え前「5年未満」対「5年以上」）によるVFの発生確率に有意差は認められなかった（$P=0.94$）。 - Archived M184V/I保有患者におけるVFの発現率は1.9%（2/105）であった。	DTG + 3TCに対する中央値（範囲）1.2（0.7～2.1）年の追跡調査期間において、VFの発現率は1.3%（9/695）であった。
Santoro et al 2022 ³⁰	60/712 (8)	67%	LAMRES	- カプラン-マイヤー解析では、DTG + 3TCへ切り替え後3年間にわたるウイルス学的リバウンド（50コピー/mLを超えるVLが確定される、もしくは1回のVLが200コピー/mL以上）の発生率について、過去のM184V保有の有無による統計学的有意差は確認されなかった。 - Archived M184Vを保有し、切り替え前のVSが3.5年未満の患者は、Archived M184Vを持たず、切り替え前のVSが3.5年以上の患者と比較して、ウイルス学的リバウンドの発現リスクが有意に高かった（aHR、3.8[95%CI、1.0～14.4; $P=0.046$）。 - Archived M184Vを保有し、切り替え前のVSが3.5年を超える患者では、Archived M184Vを持たず、切り替え前のVSが3.5年以上の患者と比較して、ウイルス学的リバウンドの有意な発現リスク上昇は確認されなかった（aHR、0.6[95%CI、0.1～3.0; $P=0.554$）。 - 切り替え前のVSの期間を考慮した場合でも、Archived M184VとBlipの発現確率の間に有意な関連性は認められなかった。	- 切り替え後1年、2年、3年時点におけるウイルス学的リバウンドの確率は、それぞれ3.1%、5.2%、6.9%であった。 - 切り替え後1年、2年、3年時点におけるBlipの確率は、それぞれ2.2%、4.4%、6.9%であった。

図 3 Archived M184V/I を保有している患者（50 例以上）の臨床転帰を報告した試験の要約

aHR : adjusted hazard ratio, DTG : dolutegravir, SLR : systematic literature review, 3TC : lamivudine, VF : virologic failure, VL : viral load, VS : virologic suppression. ^a n は Archived M184V/I を保有している DTG + 3TC 使用患者を示す。 N は DTG + 3TC を使用したすべての患者を示す。 ^b コホート名が記録されていない試験は、筆頭著者名で示した。

3TC を使用した患者 3,726 例を含む）において、今回の検討対象である 6 つのベースライン患者背景のうち 1 つ以上について 50 例以上の患者の転帰を報告していた（追跡期間は 48 週から約 5 年間）。

ベースライン患者背景が RCT 組み入れ基準に合致しな

い患者の転帰について報告した 6 件のうち、3 件において VF 歴のある患者の転帰を報告していた^{23,24,26}。これらの報告では、VF 歴のない患者と比較して、VF 歴のある患者では VF またはウイルス学的リバウンドのリスクが有意に高かったが、このうち 2 件において、VF またはウイル

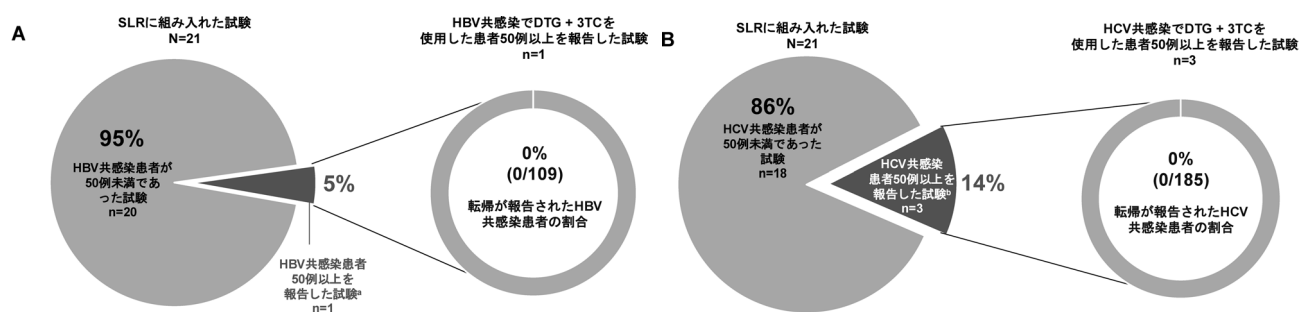
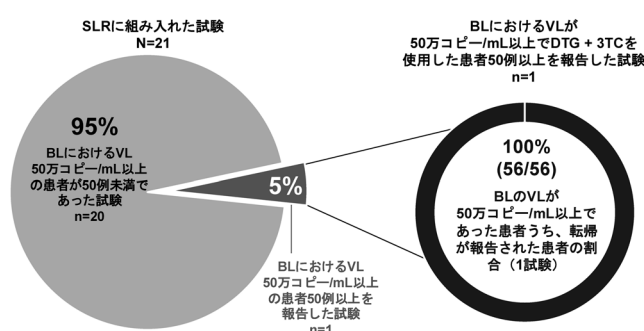


図 4 (A) HBV または (B) HCV 共感染患者 (50 例以上) の臨床転帰を報告した試験の要約

DTG : dolutegravir, HBV : hepatitis B virus, HCV : hepatitis C virus, SLR : systematic literature review, 3TC : lamivudine. ^a HBV 共感染として報告されたもの。 ^b HCV 共感染または HCV RNA 陽性として報告されたもの。



Study	n/N (%) ^a	Cohort ^b	BLにおいてVLが50万コピー/mL以上であったART未治療患者における転帰	母集団全体における転帰
Inan et al 2023 ³³	56/56 (100)	DOLAM	24週および48週時点でのVLが50万コピー/mL未満の患者は、それぞれ82% (46/56) と92% (35/38) であった。 - BLにおけるCD4陽性T細胞数の平均 (SD) は375.9 (209.7) 個/mm³であった。24週および48週時点におけるCD4陽性T細胞数の平均 (SD) は、それぞれ624.1 (307.4) と721.1 (339.8) 個/mm³であった。	• NA (患者56例が母集団全体であった)

図 5 BL の VL が 50 万コピー /mL 以上の ART 未治療患者 (50 例以上) の臨床転帰を報告した試験の要約

ART : antiretroviral therapy, BL : baseline, DTG : dolutegravir, NA : not applicable, SLR : systematic literature review, 3TC : lamivudine, VL : viral load. ^a *n* は BL の VL が 50 万コピー /mL の患者を示す。 *N* は DTG+3TC を使用したすべての患者を示す。 ^b コホート名が記録されていない試験は、筆頭著者名で示した。

学的リバウンドの全体的な発現率は依然として低いことが報告されていた (100 PYFU あたり 0.9~1.5)^{23,24}。これらの結果は、VF 歴がその後の VF 発現の重要なリスク因子であるという報告と合致している³⁴。INSTI ベースの 3 剤併用レジメンについても、VF 歴は VS 率を低下させるリスク因子であると報告されており、たとえば、ビクテグラビル/エムトリシタビン/テノホビルアラフェナミドを使用した患者において、INSTI 治療失敗歴とウイルス学的リバウンドのリスク上昇との間に関連性が報告されている³⁵。

Archived M184V/I を保有し、かつ DTG+3TC に切り替えた患者について転帰を報告した試験は 2 件あった^{29,30}。Archived M184V/I 保有患者と非保有患者を比較したところ、VF²⁹、およびウイルス学的リバウンドまたは Blip³⁰の発現率に有意な違いは確認されなかった。一方の試験で

は VF が報告され²⁹、他方ではウイルス学的リバウンドが報告されていたにもかかわらず³⁰、同一の定義が使用されていた (50 コピー /mL を超える VL が確定されるか、または 1 回の VL が 200 コピー /mL 以上)。1 つの試験において、Archived M184V 保有かつ切り替え前の VS が 3.5 年未満の患者では、Archived M184V 非保有かつ切り替え前の VS が 3.5 年以上の患者と比較して、ウイルス学的リバウンドのリスクが有意に高いことが報告されていた³⁰。ただし、重要な点として、この分析に含まれる症例数は少なかったため (Archived M184V 保有患者でウイルス学的リバウンドを発現したのはわずか 5 例、このうち切り替え前の VS が 3.5 年未満は 3 例)、結論を得るにはさらなる検討が必要である³⁶。別の SLR およびメタ分析では、Archived M184V/I の保有が DTG+3TC への切り替え後の VS に及ぼす影響は最小限であった³⁷。この SLR とメタ分

析は、今回の SLR とはいくつかの手法上の違いがあり、たとえば、対象となる報告は対象患者 10 例以上を含むものであり、対象期間は 2013 年 1 月から 2022 年 11 月としていたことがあげられる（今回の SLR では対象患者 50 例以上とし、対象期間は 2023 年 11 月まで延長した）。

活動性の HBV または HCV について、基準に適合した試験はほとんど存在しなかったが、その主な理由としては、活動性感染を判断するためのベースラインデータが報告されていなかったこと^{10,11)}、また抗 HBV 薬として 3TC のみの使用は HBV の薬剤耐性化の可能性が考えられ推奨されていないことがあげられる³⁸⁾。今回基準を満たした試験の中に有効性の転帰を報告したものは存在しなかった^{30~32)}。なお、DTG+3TC で治療された HBV 共感染患者 109 人を含む報告において、3TC 耐性 HBV に関する記載はなかった³⁰⁾。

ベースラインの VL が 50 万コピー /mL 以上であった ART 未治療患者 50 例以上の転帰を報告した試験は 1 件あり、高い VS (VL が 50 コピー /mL 未満) が認められ、24 週で 82%、48 週で 92% であった³³⁾。DTG+3TC を開始した ART 未治療患者 10 例以上含む報告を対象とした別の SLR においても、ベースラインの VL が 10 万コピー /mL 以上の患者における VS 率は、24 週で 50~88%、48 週で 81~100% および 96 週で 87% であり、全体的に高い VS 率を報告していた³⁸⁾。これらの SLR における VS 率は、ベースラインの VL が 50 万コピー /mL 以上の母集団 (ART 未治療で DTG+3TC を開始) について同様に VS 率を報告しているリアルワールドデータ ($n=22$; 24 週で 59%; 48 週で 96%)³⁹⁾ や、第 IIIb 相の診断即治療 STAT 試験 ($n=19$; 48 週で 9%)⁷⁾ および第 III 相の GEMINI-1/-2 試験 ($n=13$; 48 週で 85%)⁸⁾ の結果とおおむね一致している。

本 SLR の強みとして、確立された検索手法が適用され、多数 ($N \geq 50$) の患者数が含まれる試験を組み入れ、また 4 つの大陸にまたがる複数の国々を対象とした試験が含まれたことがあげられる。一方、本 SLR における Limitation として、安全性は評価されていないことに加えて、対象となる研究数が限られ、報告された有効性アウトカムに一貫性がなかったこと（この点は一般的にリアルワールドデータにおいて観察される）から、メタ分析を実施できなかった。また、本解析では症例数が 50 例以上の試験を組み入れたが、これよりも症例数の少ない試験を組み入れることで、より多様な母集団（たとえば、地理学的にさらに多様な症例）からデータを取得できた可能性がある。

本解析対象に含まれた試験全体を通じて、ベースライン患者背景が RCT 臨床開発プログラムの組み入れ基準に合致しない DTG+3TC 使用患者において、VS 率が高く、また VF 率が低かった。VF の履歴を有する 3 つの試験にお

いては、患者背景が suboptimal な有効性アウトカムに影響していたが^{23,24,26)}、VF の履歴はウイルス学的失敗のリスク要因であることがすでに報告されており³⁴⁾、VF 履歴がある場合には定期的な VL 確認が必要であることを支持している。また、Archived M184V/I の有無について検討した 2 つの試験においては、VF、ウイルス学的リバウンド、または Blips に有意な差は観察されなかった^{29,30)}。最後に、ベースラインの VL が 50 万コピー /mL 以上の ART 未治療患者について報告した 1 つの試験において、DTG+3TC は高い VS 率を示した³³⁾。全体的な結果として、DTG+3TC の使用が報告されたこれらの多様な集団においても、第 III 相臨床試験で確認された DTG+3TC の持続的な有効性^{4~6)} を支持する内容であった。しかしながら、本解析に含まれる研究の数が限られており、また観察的デザインであったため、臨床診療における多様な HIV-1 陽性者における DTG+3TC の使用についてさらに情報を得るためには、RCT 組み入れ基準に合致しない患者を対象とした質の高い追加研究が必要である。

謝辞

本試験は ViiV Healthcare から資金提供を受けた。編集協力は、著者らの指導のもとで、Deborah Lew, PhD および Jenna Lewis, MA, ELS, MedThink SciCom により、ViiV Healthcare から資金提供を受けて行われた。

利益相反：EK, AD-M, BJ, EL, TW は ViiV Healthcare の社員であり、GSK の株式を所有している可能性がある。GV は ViiV Healthcare の社員である。

文 献

- 1) Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV: The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease. *Lancet* 382: 1525-1533, 2013.
- 2) Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. (accessed September 10, 2024)
- 3) European AIDS Clinical Society. European AIDS Clinical Society Guidelines, version 12.0. <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-12.0.pdf>. Published October 2023. (accessed September 10, 2024)
- 4) Cahn P, Sierra Madero J, Arribas JR, Antinori A, Ortiz R, Clarke AE, Hung CC, Rockstroh JK, Girard PM, Sievers J, Man CY, Urbaityte R, Brandon DJ, Underwood M, Pappa

- KA, Curtis L, Smith KY, Gartland M, Aboud M, van Wyk J, Wynne B: Three-year durable efficacy of dolutegravir plus lamivudine in antiretroviral therapy-naïve adults with HIV-1 infection. *AIDS* 36: 39–48, 2022.
- 5) Llibre JM, Brites C, Cheng CY, Osiyemi O, Galera C, Hocqueloux L, Maggiolo F, Degen O, Taylor S, Blair E, Man C, Wynne B, Oyee J, Underwood M, Curtis L, Bontempo G, van Wyk J: Efficacy and safety of switching to the 2-drug regimen dolutegravir/lamivudine versus continuing a 3- or 4-drug regimen for maintaining virologic suppression in adults living with human immunodeficiency virus 1 (HIV-1): week 48 results from the phase 3, noninferiority SALSA randomized trial. *Clin Infect Dis* 76: 720–729, 2023.
- 6) Osiyemi O, De Wit S, Ajana F, Bisshop F, Portilla J, Routy JP, Wyen C, Ait-Khaled M, Leone P, Pappa KA, Wang R, Wright J, George N, Wynne B, Aboud M, van Wyk J, Smith KY: Efficacy and safety of switching to dolutegravir/lamivudine versus continuing a tenofovir alafenamide-based 3- or 4-drug regimen for maintenance of virologic suppression in adults living with human immunodeficiency virus type 1: results through week 144 from the phase 3, noninferiority TANGO randomized trial. *Clin Infect Dis* 75: 975–986, 2022.
- 7) Rolle CP, Berhe M, Singh T, Ortiz R, Wurapa A, Ramgopal M, Jayaweera DT, Leone PA, Matthews JE, Cupo M, Underwood MR, Angelis K, Wynne BR, Merrill D, Nguyen C, van Wyk J, Zolopa AR: Sustained virologic suppression with dolutegravir/lamivudine in a test-and-treat setting through 48 weeks. *Open Forum Infect Dis* 10: ofad101, 2023.
- 8) Rolle C-P, Arribas JR, Ortiz R, Matthews J, Man C, Grove R, Donovan C, Wynne B, Kisare M, Jones B: High efficacy of dolutegravir/lamivudine (DTG/3TC) in treatment-naïve adults with HIV-1 and high baseline viral load (VL): 48-week subgroup analyses of the GEMINI-1/-2 and STAT trials. *HIV Drug Therapy Glasgow*; October 23–26, 2022; Virtual and Glasgow, Scotland. Poster P056.
- 9) Evitt LA, Kumar R, Kamath RD, Jha D, Parks D, van Wyk J, de Ruiter A: Effectiveness and tolerability of DTG+3TC in clinical practice: evidence in PLHIV from real-world data. *IDWeek*; September 29–October 3, 2021; Virtual. Poster 898.
- 10) US Centers for Disease Control and Prevention. Clinical testing and diagnosis for hepatitis B. <https://www.cdc.gov/hepatitis-b/hcp/diagnosis-testing/index.html>. Published March 6, 2024. (accessed September 10, 2024)
- 11) US Centers for Disease Control and Prevention. Clinical screening and diagnosis for hepatitis C. <https://www.cdc.gov/hepatitis-c/hcp/diagnosis-testing/index.html>. Published December 19, 2023. (accessed September 10, 2024)
- 12) Patel R, Evitt L, Mariolis I, Di Giambenedetto S, d'Arminio Monforte A, Casado J, Cabello Úbeda A, Hocqueloux L, Allavena C, Barber T, Jha D, Kumar R, Kamath RD, Vincent T, van Wyk J, Koteff J: HIV treatment with the two-drug regimen dolutegravir plus lamivudine in real-world clinical practice: a systematic literature review. *Infect Dis Ther* 10: 2051–2070, 2021.
- 13) Baldin G, Ciccullo A, Borghetti A, Di Giambenedetto S: Virological efficacy of dual therapy with lamivudine and dolutegravir in HIV-1-infected virologically suppressed patients: long-term data from clinical practice. *J Antimicrob Chemother* 74: 1461–1463, 2019.
- 14) Baldin G, Ciccullo A, Rusconi S, Capetti A, Sterrantino G, Colafigli M, d'Ettorre G, Giacometti A, Cossu MV, Borghetti A, Gennari W, Mussini C, Borghi V, Di Giambenedetto S: Long-term data on the efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multi-centre cohort of HIV-1-infected, virologically suppressed patients. *Int J Antimicrob Agents* 54: 728–734, 2019.
- 15) Baldin G, Ciccullo A, Rusconi S, Madeddu G, Sterrantino G, Freedman A, Giacometti A, Celani L, Latini A, Rossetti B, Cossu MV, Giacomelli A, Lagi F, Capetti A, Di Giambenedetto S: Single tablet regimen with abacavir/lamivudine/dolutegravir compared with two-drug regimen with lamivudine and dolutegravir as different strategies of simplification from a multicenter HIV cohort study. *Infez Med* 27: 410–414, 2019.
- 16) Borghetti A, Baldin G, Lombardi F, Ciccullo A, Capetti A, Rusconi S, Sterrantino G, Latini A, Cossu MV, Gagliardini R, De Luca A, Di Giambenedetto S: Efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multicentre cohort of patients with suppressed HIV-1 replication. *HIV Med* 19: 452–454, 2018.
- 17) Borghetti A, Ciccullo A, Baldin G, Rusconi S, Capetti A, Sterrantino G, Gennari W, Mussini C, Borghi V, Di Giambenedetto S: Shall we dance ?. Extending TANGO's results to clinical practice. *Clin Infect Dis* 71: e200–e201, 2020.
- 18) Borghetti A, Giacomelli A, Borghi V, Ciccullo A, Dusina A, Fabbiani M, Rusconi S, Zazzi M, Mussini C, Di

- Giambenedetto S: Nucleoside reverse-transcriptase inhibitor resistance mutations predict virological failure in human immunodeficiency virus-positive patients during lamivudine plus dolutegravir maintenance therapy in clinical practice. *Open Forum Infect Dis* 8: ofab103, 2021.
- 19) Borghetti A, Lombardi F, Gagliardini R, Baldin G, Ciccullo A, Moschese D, Emiliozzi A, Belmonti S, Lamonica S, Montagnani F, Visconti E, De Luca A, Di Giambenedetto S: Efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir compared with lamivudine plus boosted PIs in HIV-1 positive individuals with virologic suppression: a retrospective study from the clinical practice. *BMC Infect Dis* 19: 59, 2019.
 - 20) Ciccullo A, Baldin G, Capetti A, Rusconi S, Sterrantino G, d'Ettorre G, Colafigli M, Modica S, Lagi F, Giacomelli A, Cossu MV, Restelli S, De Luca A, Di Giambenedetto S: A comparison between two dolutegravir-based two-drug regimens as switch strategies in a multicentre cohort of HIV-1-infected patients. *Antivir Ther* 24: 63–67, 2019.
 - 21) Fabbiani M, Rossetti B, Ciccullo A, Oreni L, Lagi F, Celani L, Colafigli M, De Vito A, Mazzitelli M, Dusina A, Durante M, Montagnani F, Rusconi S, Capetti A, Sterrantino G, D'Ettorre G, Di Giambenedetto S; for the ODOACRE Study Group: Efficacy and durability of two- vs. three-drug integrase inhibitor-based regimens in virologically suppressed HIV-infected patients: data from real-life ODOACRE cohort. *HIV Med* 22: 843–853, 2021.
 - 22) Galizzi N, Poli A, Galli L, Muccini C, Mastrangelo A, Dell'Acqua R, Maillard M, Bossolasco S, Cinque P, Lazzarin A, Castagna A, Gianotti N: Retrospective study on the outcome of two-drug regimens based on dolutegravir plus one reverse transcriptase inhibitor in virologically-suppressed HIV-infected patients. *Int J Antimicrob Agents* 55: 105893, 2020.
 - 23) Gagliardini R, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, Tavelli A, Borghi V, Galli L, Tagliaferri G, Maggiolo F, Mussini C, Castagna A, Monforte AD, Antinori A: Real world efficacy of dolutegravir plus lamivudine in people living with HIV with undetectable viral load after previous failures. *J Glob Antimicrob Resist* 32: 158–163, 2023.
 - 24) Ciccullo A, Borghi V, Giacomelli A, Cossu MV, Sterrantino G, Latini A, Giacometti A, De Vito A, Gennari W, Madeddu G, Capetti A, d'Ettorre G, Mussini C, Rusconi S, Di Giambenedetto S, Baldin G: Five years with dolutegravir plus lamivudine as a switch strategy: much more than a positive finding. *J Acquir Immune Defic Syndr* 88: 234–237, 2021.
 - 25) Gagliardini R, Baccini M, Modica S, Montagnani F, Zanelli G, Borghetti A, Dreassi E, Lombardi F, Pecorari M, Borghi V, Callegaro A, Micheli V, Lodi MA, Rossetti B, Zazzi M; for the ARCA cohort: Impact of resistance mutations on efficacy of dolutegravir plus rilpivirine or plus lamivudine as maintenance regimens: a cohort study. *J Glob Antimicrob Resist* 28: 274–281, 2022.
 - 26) Cheng C-Y, Lin Y-C, Chen C-P, Ku S-Y, Hsieh H-T, Lin M-H, Chang S-Y, Sun N-L, Cheng S-H: Assessing the effectiveness and safety of lamivudine/dolutegravir versus bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide fumarate in adults living with human immunodeficiency virus: one retrospective observational cohort study. *European AIDS Conference; October 18–21, 2023; Warsaw, Poland. Poster ePA.051.*
 - 27) Lagi F, Giacomelli A, Borghi V, Ciccullo A, Taramasso L, Madeddu G, D'Ettorre G, Giacometti A, Ducci F, De Vito A, Pincino R, Di Giambenedetto S, Mussini C, Antinori S, Sterrantino G: Efficacy and tolerability of dolutegravir/lamivudine versus dolutegravir/rilpivirine in switching from a three-drug regimen based on nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors: a retrospective cohort study. *J Med Virol* 95: e29149, 2023.
 - 28) Pierone G Jr, Brunet L, Fusco JS, Sension M, Dunbar M, Gruber J, Dieterich D, Fusco GP: Suppressed switch to bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide vs. dolutegravir/lamivudine. *IDWeek; October 11–15, 2023; Boston, MA. Oral.*
 - 29) Hocqueloux L, Allavena C, Sécher S, Makinson A, Rey D, Huleux T, Palich R, Bani-Sadr F, Cotte L, Cabié A; for the DAT'AIDS study group: Archived mutation M184V does not increase virologic failure during maintenance therapy with dolutegravir + lamivudine in the French DAT'AIDS cohort. *European AIDS Conference; October 27–30, 2021; Virtual and London, UK. Oral.*
 - 30) Santoro MM, Armenia D, Teyssou E, Santos JR, Charpentier C, Lambert-Niclot S, Antinori A, Katlama C, Descamps D, Perno CF, Calvez V, Paredes R, Ceccherini-Silberstein F, Marcelin AG; for the LAMRES study group: Virological efficacy of switch to DTG plus 3TC in a retrospective observational cohort of suppressed HIV-1 patients with or without past M184V: the LAMRES study. *J Glob Antimicrob Resist* 31: 52–62, 2022.
 - 31) Buzón L, Dueñas C, Pedrero R, Iribarren JA, de Los Santos I, Díaz de Santiago A, Morán MÁ, Pousada G, Moreno E,

- Ferreira E, Iglesias A, Martín C, Gómez J, Rodríguez L, Egido M, Sepulveda MA, Troya J: Dolutegravir plus 3TC in virologically suppressed PLWHIV: immunological outcomes in a multicenter retrospective cohort in Spain during the COVID-19 pandemic. *Viruses* 15: 322, 2023.
- 32) Martín Rubio I, Zapata DR, Romero Velasco E, Pinilla Cabestre P, Rodríguez Álvarez SJ, Monereo Alonso A: Eficacia y tolerabilidad de dolutegravir (DTG)/lamivudina (3TC) (Dovato) en pacientes naïve y pretratados: experiencia en vida real a dos años. *GeSIDA*; November 27–30, 2022; Sitges, Spain. Poster P022.
- 33) Inan A, Akhan S, Kaya B, Tasova Y, Kılınc-Toker A, Konya P, Nazik S, Karaoglan I, Celen MK, Inan D, Akbulut İ, Nemli SA: DOLAM-500: efficacy and safety of dolutegravir (DTG) plus lamivudine (3TC) in ART-naïve PLWH with baseline viral load $\geq 500,000$ copies/mL. *European AIDS Conference*; October 18–21, 2023; Warsaw, Poland. Poster eP.A.055.
- 34) Robbins GK, Johnson KL, Chang Y, Jackson KE, Sax PE, Meigs JB, Freedberg KA: Predicting virologic failure in an HIV clinic. *Clin Infect Dis* 50: 779–786, 2010.
- 35) Armenia D, Forbici F, Bertoli A, Berno G, Malagnino V, Gagliardini R, Borghi V, Gennari W, Cicalini S, Buonomini A, Teti E, Lanini S, Latini A, Sarmati L, Mussini C, Andreoni M, Antinori A, Perno CF, Ceccherini-Silberstein F, Santoro MM: Bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide ensures high rates of virological suppression maintenance despite previous resistance in PLWH who optimize treatment in clinical practice. *J Glob Antimicrob Resist* 30: 326–334, 2022.
- 36) Button KS, Ioannidis JP, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ES, Munafò MR: Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci* 14: 365–376, 2013.
- 37) Kabra M, Barber TJ, Allavena C, Marcelin AG, Di Giambenedetto S, Pasquau J, Gianotti N, Llibre JM, Rial-Crestelo D, De Miguel-Buckley R, Blick G, Turner M, Harrison C, Wynne T, Verdier G, Parry CM, Jones B, Okoli C, Donovan C, Priest J, Letang E: Virologic response to dolutegravir plus lamivudine in people with suppressed human immunodeficiency virus type 1 and historical M184V/I: a systematic literature review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 10: ofad526, 2023.
- 38) HIV 感染症および血友病におけるチーム医療の構築と医療水準の向上を目指した研究班：抗 HIV 治療ガイドライン：103, 2023 年 3 月. <https://hiv-guidelines.jp/index.htm>. (accessed April 25, 2025)
- 39) Letang E, Barber TJ, Allavena C, Hocqueloux L, Casado J, Di Giambenedetto S, Cabello-Úbeda A, d'Arminio Monforte A, Kabra M, Priest J, Milinkovic A, Jones B: Real-world effectiveness of dolutegravir + lamivudine (DTG + 3TC) in treatment-naïve people with HIV-1 and low CD4+ cell count or high viral load at baseline: a systematic literature review. *European AIDS Conference*; October 18–21, 2023; Warsaw, Poland. Poster eP.A.050.
- 40) Zhao F, Rao M, Chen W, Cai K, Zhang L, Xu L, Sun L, Liu X, He Y, Wang H: Dolutegravir plus lamivudine dual-drug regimen in treatment-naïve HIV-1-infected patients with high-level viral load: preliminary data from the real world. *J Acquir Immune Defic Syndr* 91: S16–S19, 2022.

Real-World Evidence of Dolutegravir and Lamivudine in People Living with HIV Who Would Not Have Met Inclusion Criteria for the Phase 3 Clinical Program: Systematic Literature Review

Eiji KUROSAKI¹⁾, Andrés DOBLADO-MALDONADO²⁾, Gustavo VERDIER³⁾,
Bryn JONES⁴⁾, Emilio LETANG⁵⁾, Tomoyuki WATANABE¹⁾

¹⁾ ViiV Healthcare K.K., Japan, ²⁾ ViiV Healthcare, Belgium, ³⁾ ViiV Healthcare, Canada, ⁴⁾ ViiV Healthcare, UK,
⁵⁾ ViiV Healthcare, Spain

Introduction : Dolutegravir (DTG) + lamivudine (3TC) showed durable efficacy in people living with HIV-1 in pivotal phase 3 randomized controlled trials (RCTs); however, eligibility criteria restricted characteristics of participants. We analyzed real-world evidence (RWE) of DTG + 3TC use in individuals with baseline characteristics inconsistent with phase 3 RCT eligibility criteria in the clinical program.

Methods: A systematic literature review was conducted according to PRISMA guidelines. Real-world evidence studies reporting DTG + 3TC use published between January 1, 2013, and November 3, 2023, were retrieved from databases, conference proceedings, and gray literature. Publications with ≥ 50 individuals using DTG + 3TC with key baseline characteristics inconsistent with pivotal RCT eligibility criteria were included.

Results: Overall, 230 publications representing 177 RWE studies were retrieved (unique cohorts, $n=76$; unique individuals using DTG + 3TC, $n=41,262$). Twenty-one publications met criteria for reporting ≥ 1 baseline characteristic inconsistent with RCT eligibility criteria (unique cohorts, $n=10$; unique individuals, $n=7,535$). Three studies found significant associations between previous virologic failure (VF) and higher risk of future VF compared with individuals without previous VF. Two studies found no significant difference between individuals with and without archived M184V/I and probability of VF or viral blips. No studies reported on effectiveness outcomes for hepatitis B or C virus. Virologic suppression rates in individuals with baseline viral load $\geq 500,000$ copies/mL were high in the 1 applicable study.

Conclusions: Findings reinforce the clinical effectiveness of DTG + 3TC observed in clinical trials and further inform implementation in clinical practice when considering various baseline characteristics.

Key words : clinical trial, real world, virologic failure